# TIMECTOMIA TORACOSCOPICĂ, VERIGA IMPORTANTĂ ÎN TRATAMENTUL MULTIMODAL AL MIASTENIEI GRAVIS

**V. Tomulescu[1], V. Ion[2], A. Câmpeanu[2], C. Vîlciu[2], O. Sgarbură[1,3], A. Kosa[1], C. Stănescu[1], I. Popescu[1]**

*[1]Centrul de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni*

*[2]Clinica de Neurologie, Institutul Clinic Fundeni*

*[3]Catedra de Psihologie Medicală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila"*

*Corespondenţă: victor.tomulescu@icfundeni.ro*

**REZUMAT**

**Introducere:** Miastenia gravis este o boală autoimună în care rolul patogenic al timusului a fost demonstrat. Timectomia reprezintă o opţiune terapeutică al cărei beneficiu a fost evidenţiat prin numeroase studii, dar şi îndelung discutat între chirurgi şi neurologi, tocmai din cauza apariţiei progresive a rezultatelor în timp.

**Material şi metodă:** Au fost analizaţi pacienţii supuşi timectomiei toracoscopice în perioada aprilie 1999 - aprilie 2006 în Centrul de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni. Cei 216 pacienţi au fost investigaţi conform Standardelor de Cercetare Clinică recomandate de Myasthenia Gravis Foundation of America, iar rezultatele au fost comparate cu cele obţinute în alte centre.

**Rezultate:** Pacienţilor operaţi li s-au aplicat criteriile de eligibilitate, rezultând un lot final de 128 de pacienţi dintre care 91 au fost operaţi prin abord toracoscopic stâng şi 37 prin abord toracoscopic drept. End-pointul studiului a fost obţinerea remisiei complete şi stabile care a fost observată într-o proporţie de 59,5% dintre pacienţi la 6 ani şi 65% la 7 ani. Factorii de prognostic observaţi au fost vârsta sub 40 de ani şi durata sub 12 luni a simptomatologiei.

**Concluzii:** Timectomia toracoscopică reprezintă o verigă importantă în tratamentul multimodal al miasteniei gravis, aducând în plus faţă de abordul clasic toate beneficiile chirurgiei minim-invazive. Abordul toracoscopic ridică gradul de acceptabilitate a procedurii datorită preponderenţei femeilor tinere printre pacienţi.

**Cuvinte cheie:** timectomie toracoscopică, miastenia gravis

**ABSTRACT**

**Introduction:** Myastenia gravis is an auto-immune disease in which the pathogenic role of the thymus was demonstrated. Thymectomy is a therapeutical option with a proved benefit that was long discussed by surgeons and neurologists due to the progressive appearance of results.

**Method and material:** All the patients that underwent thoracoscopic thymectomy between april 1999-april 2006 in our center were analyzed in conformity with the Clinical Research Standards proposed by the Myasthenia Gravis Foundation of America. There were 216 patients to whom we applied the elligibility criteria, obtaining a final group of 128 patients. Our results were compared with other published results.

**Results:** They were 91 patients with a left-side approach and 37 with a right-side approach. Our end-point was complete stable remission that was obtained for 59,5% of our patients at 6 years of follow-up and for 65% at 7 years. The prognostic factors were age <40 years and duration of the disease <12 months.

**Conclusions:** Thoracoscopic thymectomy is an important step in the treatment of myasthenia gravis, adding to the open approach all the benefits of mini-invasive surgery. The videoscopic approach improves the acceptability rate due to the high rate of young women among our patients.

**Key-words:** thoracoscopic thymectomy, myasthenia gravis

Miastenia gravis (1), boală a sinapsei neuromusculare, se caracterizează printr-o oboseală excesivă şi deficit al musculaturii striate ce apare la efort şi se recuperează parţial sau total în repaus sau sub acţiunea unor substanţe anticolinesterazice.

Anomaliile neuromusculare ale MG sunt induse de un răspuns autoimun mediat de anticorpii anti-AchR specifici. Aceşti anticorpi reduc numărul de AchR disponibili în joncţiunile neuromusculare (figura 1) prin trei mecanisme diferite:

1. AchR pot fi degradaţi mai rapid decât în mod normal printr-un mecanism ce presupune cuplajul lor încrucişat urmat de o endocitoză accelerată.
2. Siturile active ale AchR pot fi blocate de anticorpi.
3. Deteriorarea membranei postsinaptice musculare are loc sub acţiunea complexelor anticorpi-complement.

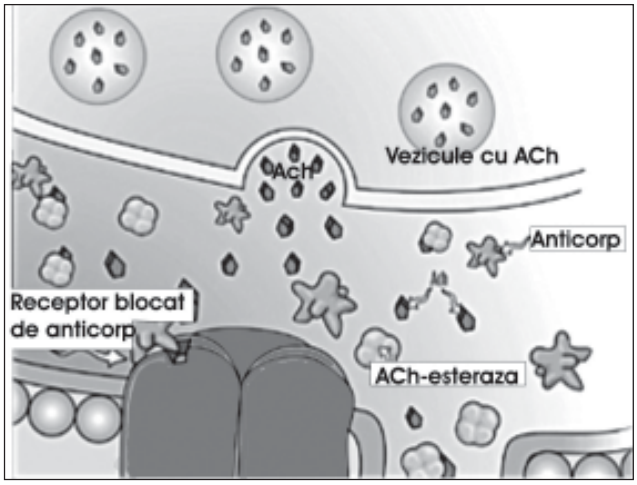


***Figura 1***

MG întruneşte criteriile stricte care definesc o afecţiune autoimună mediată de anticorpi:

- anticorpi împotriva AChr pot fi detectaţi în 80 până la 90% dintre pacienţi (2);
- imunoglobuline G (IgG) sunt depozitate la nivelul joncţiunii neuromusculare, practic locul afectării patologice (3);
- administratrea de IgG de la pacienţii cu MG la animalele de experienţă reproduce în totalitate caracteristicile clinice ale afecţiunii (4);
- modalităţile terapeutice care reduc concentraţiile serice de anticorpi anti-AChR ameliorează simptomatologia clinică (5);
- MG poate fi indusă la animale prin administrarea de AchR purificat, demonstrând astfel că răspunsul imun îndreptat direct către AchR este reponsabil pentru apariţia afecţiunii (6).

Timusul joacă un rol cheie în introducerea toleranţei la autoantigene şi la răspunsul limfocitelor la antigene străine (7). În timpul dezvoltării, celulele stem ale măduvei osoase apar în epiteliul subcapsular timic, loc în care un proces aleator de rearanjament al genelor are loc în situsurile ce vor determina receptorii antigen mediaţi de celule T. Celulele T imature trec prin corticala timusului şi acelea care recunosc antigenele proprii MHC trec spre medulară. Marea majoritate a celulelor T imature care nu recunosc antigenele proprii MHC sunt eliminate. În cursul acestei etape, la nivelul corticalei timusului sunt eliminate şi celulele T care vor reacţiona la auto-anticorpi; mecanismul prin care are loc acest fenomen încă nu este cunoscut. Ajunse la nivelul medularei, celulele T sunt diferenţiate în celule helper şi supresor şi sunt eventual eliberate spre periferie.

Există câteva descoperiri care indică faptul că timusul este implicat în patogenia MG. Modificările anatomopatologice, respectiv hiperplazie foliculară limfoidă precum şi apariţia timoamele sunt frecvente la pacienţii cu MG (8).

Ţesutul timic al pacienţilor cu MG conţine cantităţi impresionante de celule T mature. Atât timoamele cât şi timusul miastenicilor este „îmbogăţit" cu celule T AchR-reactive (9). Când fragmente de timus miastenic sunt transplantate la şoareci cu imunodeficienţă severă combinată, aceştia produc anticorpi umani, care se fixează de receptorul AchR (10).

Marea majoritate a timusurilor miastenice conţin celule B capabile să producă anticorpi AchR, în special timusurile hiperplastice cu centrii germinali.

Timusul uman normal şi miastenic exprimă transcriptoare genice şi epitopi pentru toate subunităţile AchR (11). Exprimarea de proteine similare cu AchR la nivelul timusului determină apariţia unei surse de antigene pentru autosesizarea şi sintetizarea de celule T împotriva AchR din muşchii scheletici. Astfel, timectomia pare să îmbunătăţească clar cursul clinic al pacienţilor cu MG.

O recenzie publicată de Gronseth şi Baronh în 2000 (12), analiza a 8490 de pacienţi cu MG prezentaţi în 21 de serii de timectomii publicate între 1953 şi 1998, arată că pacienţii timectomizaţi au o şansă mai mare să obţină o remisiune completă stabilă, să devină asimptomatici sau cel puţin să prezinte o ameliorare clinică, în comparaţie cu cei fără timectomie.

Rezultatele timectomiei se observă la un timp de la intervenţia chirurgicală. Remisiunea completă stabilă fiind observată între 5% şi 22% dintre pacienţi în primul an şi ajunge până la 82% la 7,5 ani (13).

Din aceste motive există o atitudine rezervată în cadrul neurologilor legată de beneficiul timectomiei în abordarea terapeutică a MG. Într-o analiză prezentată în 1990, din 56 de experţi, doar 3 considerau timectomia ca indicaţie fără echivoc în tratamentul MG (14).

Punctul de vedere afirmat de Keesey, supranumit şi algoritmul lui Keesey (15), este la acest moment poziţia susţinută de majoritatea cercetătorilor în domeniul chirurgiei miasteniei gravis.

*„Timectomia este recomandată pentru acei pacienţi, relativ sănătoşi, ale căror simptome miastenice interferă cu viaţa personală suficient de mult pentru ca ei să accepte o intervenţie chirurgicală majoră. Cu toate că este un tratament scump şi invaziv, la ora actuală timectomia este singura modalitate de tratament care oferă şansa unei eventuale remisii fără medicaţie. Beneficiul potenţial al timectomiei se diminuează odată cu înaintarea în vârstă a pacientului şi cu involuţia naturală a timusului.*

*În plus, riscul chirugical creşte cu vârsta. Vârsta la care riscul depăşeşte beneficiul potenţial trebuie individualizată pentru fiecare pacient".*

Bazându-se pe rezultatele publicate în ultimii ani (16-18), rezultate analizate conform recomandărilor MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) (19), Saperstein şi Barohn în 2004 în Semin. Neurologic (20) recomandă în managementul terapeutic al MG timectomia la toţi pacienţii cu forma generalizată de MG, la care, sub pyridostigmina şi terapie imunomodulatoare, răspunsurile sunt mediocre, iar dozele de întreţinere nu pot fi scăzute.

În Centrul de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic (CCGTH) al Institutului Clinic Fundeni, timectomia ca modalitate de tratament a miasteniei gravis a fost efectuată iniţial prin abord transternal în perioada 1995-1999 – experienţă de altfel comunicată (21).

Prima timectomie toracoscopică a fost efectuată în CCGTH în aprilie 1999. Rezultatele încurajatoare (22) au făcut ca ulterior toate timectomiile pentru miastenia gravis fără timom precum şi pentru timoamele stadiul I (tumora sub 4 cm, fără semne de invazivitate pe computer tomograf) să fie executate pe cale toracoscopică.

Scopul acestei lucrări este de a prezenta experienţa acumulată în aceşti 7 ani aprilie 1999 - aprilie 2006 şi de a încerca analiza concretă a rezultatelor conform recomandărilor pentru studii clinice ale Fundaţiei Americane pentru Cercetarea Miasteniei Gravis (Myasthenia Gravis Task Force Foundation – MGTFF) (19), singura modalitate ce ar putea permite compararea diferitelor tehnici de timectomie cât şi a rezultatelor personale cu cele din literatură.

## MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada aprilie 1999 - aprilie 2006 au fost efectuate în clinică un număr de 216 timectomii toracoscopice la pacienţii cu MG. Pacienţii incluşi în studiu au fost informaţi despre natura inovatoare a procedurii, alternativele existente, riscurile şi complicaţiile posibile şi au fost de acord cu această modalitate de abord. Cele **216** timectomii toracoscopice reprezintă 89,81% din totalul de timectomii efectuate în clinică în această perioadă. În aceeaşi perioadă au fost efectuate în clinică 22 sternotomii pentru tumori timice în stadii avansate (cel puţin stadiul II Masaoka) şi în 5 cazuri evidări toracoscopice de mediastin anterior (în bloc cu timusul) pentru limfom cu determinare unică la 4 pacienţi şi pentru metastaza de carcinom tiroidian la 3 ani de la tioidectomie totală radicală la un alt pacient.

Toţi pacienţii cu MG au fost investigaţi şi trataţi în prealabil în Clinica de Neurologie a Institutului Clinic Fundeni. Diagnosticul de MG a fost bazat pe examenul clinic neurologic, testul la edrophonium chloride (Tensilon), rezultatele tipice electromiografice sau demonstrarea de anticorpi împotriva receptorului acetilcholinergic. De comun acord cu medicul neurolog am stabilit că tratamentul chirurgical va fi aplicat doar pacienţilor cu miastenie gravis forma generalizată cu o vârstă sub 70 de ani. Evaluarea preoperatorie a constat în radiografie toracică faţă şi profil, computer tomografie pulmonară, precum şi probe funcţionale respiratorii, respectiv capacitatea vitală şi forţa maximă expiratorie înainte şi după administrarea de inhibitor de acetilcholinesterază. Iniţial, modalitatea de abord folosită a fost pe partea stângă. După primele 30 de cazuri am trecut şi la abordul toracoscopic drept. La ora actuală alegem între partea dreaptă sau cea stângă în funcţie de aspectul timusului pe CT.

Din grupul iniţial de **216** de pacienţi la care a fost practicată timectomia toracoscopică pentru acest studiu am exclus:

- pacienţii la care rezultatul histopatologic a fost de timom (**30** pacienţi);
- pacienţii la care datele preoperatorii furnizate de departamentul de neurologie au fost incomplete (**14** pacienţi);
- pacienţii a căror supraveghere nu a fost posibilă (**17** pacienţi);
- pacienţii operaţi recent, la care urmărirea postoperatorie este sub 12 luni (**27** pacienţi).

În final, din lotul iniţial de **216** de pacienţi am putut evalua rezultatele postoperatorii pentru **128** pacienţi cu miastenia gravis fără timom urmăriţi postoperator mai mult de 12 luni.

Am exclus din acest studiu pacienţii cu timom pentru ca rezultatele la distanţă în aceste cazuri sunt legate şi de alţi factori în afara acurateţii tehnicii chirurgicale, factori cum ar fi histologia tumorii, gradul de invazivitate evaluat postoperator, tratamentele complementare radio sau chimioterapice absolut necesare. Cum lucrarea de faţă se doreşte o pledoarie în favoarea abordului miniminvaziv am considerat oportună excluderea acelor cazuri care ar fi putut aduce erori în evaluarea statistică finală.

Pacienţii operaţi recent, sub 12 luni, au fost excluşi datorită modalităţii de evaluare impusă de MGFA în care factorul cel mai important de evaluare clinică CSR (remisia completă stabilă fără medicaţie) se calculează la 12 luni de la momentul intervenţiei chirurgicale.

Toţi pacienţii au fost evaluaţi din punct de vedere al afecţiunii neurologice şi trataţi pe o perioadă

de cel puţin 3 luni în Centrul pentru Studiul Miastenia Gravis din cadrul Clinicii de Neurologie a Institutului Clinic Fundeni. Până în anul 2000 pacienţii au fost evaluaţi conform scorului de deficit miastenic propus de Ion şi Cinca. Pentru a putea evalua rezultatele proprii şi ale putea compara cu cele aparute în alte studii, împreună cu colegii din Clinica de Neurologie a Institutului Clinic Fundeni am trecut la reevaluarea cazurilor operate până în anul 2000, precum şi la evaluarea cazurilor care urmează să fie operate, şi a controalelor postoperatorii repetate conform ambelor scoruri. Evaluarea conform scorului românesc, mai detaliat, a făcut foarte simplă reevaluarea utilizând scorul recomandat de MGFA. Toate controalele au fost efectuate în medie la şase luni interval, prin examen fizic sau telefonic în cazul în care pacienţii erau bine clinic şi aveau cel puţin PR (remisie farmacologică) la evaluarea anterioară. Ceea ce trebuie menţionat este că atât evaluarea preoperatorie cât şi urmărirea postoperatorie a fost făcută cu concursul unui medic neurolog devotat şi implicat în studiul MG, fapt de o importanţă deosebită în acurateţea datelor obţinute. Tratamentul, morbiditatea, mortalitatea şi statusul clinic pe perioada urmărită au fost analizate conform recomandărilor pentru studii clinice ale MGFA.

Din punct de vedere a clasificării clinice, pacienţii au fost evaluaţi în funcţie de stadiul clinic al puseului de intensitate maximă, toţi pacienţii ajungând la intervenţia chirurgicală atunci când sub tratament medicamentos prezentau un scor de severitate cantitativ QMG de maxim 10 puncte.

Tratamentul medical a constat în medicaţie anticholinesterazică, corticoterapie şi medicaţie imunomodulatoare. Pacienţii cu simptomatologie severă, cu risc crescut de insuficienţă respiratorie postoperatorie au fost supuşi plasmaferezei (3 pacienţi). Momentul intervenţiei chirurgicale este ales împreună cu medicul neurolog curant, timectomia fiind doar o verigă în tratamentul multimodal al miasteniei gravis, tratament coordonat de medicul neurolog.

Pacienţii sunt transferaţi în serviciul de chirurgie generală în ziua intervenţiei chirurgicale primind în dimineaţa zilei intervenţiei o ultimă doză de dexamethazonă la ora 6.00 am.

Bazele de date au fost concepute şi analizate utilizând programele Excel 2002, SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Science), EpiInfo 2002 şi EpiInfo 6.0. Toate variabilele continue au fost exprimate ca medie +/- deviaţia standard. Distribuţia normală a grupului a fost evaluată utilizând testul Kolmogorov Smirnov. Impactul procedeelor chirurgicale şi al celorlalte variabile clinice sau histologice care afectează prognosticul au fost estimate folosind tabelele de congruenţă şi curbele de supravieţuire Kaplan Meier. Pentru compararea curbelor a fost folosit testul log-rank. Am utilizat analiza uni- şi multivariată, regresia logistică şi testele chi-pătrat pentru calcularea riscului relativ (RR) în cadrul intervalului de confidenţă de 95%. De asemenea, pentru comparaţii au fost utilizate Z-test şi T-student test. O valoare a p-ului mai mică de 0,05 a fost considerată ca fiind semnificativă.

## REZULTATE

Lotul analizat a constat în 20 bărbaţi (15,6%) şi 108 femei (84,4%), cu vârsta între 8 şi 60 de ani.

Media de vârstă la momentul operaţiei a fost de 28,06 (+/- 9,97) cu o diferenţă fără semnificaţie statistică (p = 0,2) între bărbaţi şi femei. Distribuţia normală a populaţiei a fost evaluată prin testul Kolmogorov Smirnov, iar rezultatul a fost nesemnificativ statistic (K-S Z = 1,284, p-value = 0,07), dovedind distribuţia normală a datelor. Durata medie a afecţiunii până la momentul operator a fost de 21,20 luni, variind mult în cadrul grupului, dar fără o diferenţă semnificativ statistic legată de sex.

Conform clasificării clinice MGFA din cei 107 pacienţi:

- 22 pacienţi (17,2%) se aflau în stadiul IIa,
- 40 pacienţi (31,2%) se aflau în stadiul IIb,
- 20 pacienţi (15,6%) se aflau în stadiul IIIa,
- 22 pacienţi (17,2%) se aflau în stadiul IIIa,
- 20 pacienţi (15,6%) se aflau în stadiul IV,
- 4 pacienţi (3,2%) se aflau în stadiul V.

Toţi pacienţii au fost sub tratament cu corticosteroizi. Pe lângă acesta, 39,84% din pacienţi au necesitat şi un tratament cu anticholinesterazice şi 25% şi un tratament imunosupresor de completare. 91 de pacienţi au fost operaţi prin abord toracoscopic stâng şi 37 prin abord toracoscopic drept. Nu a existat nici un caz de conversie de la chirurgia toracoscopică la cea deschisă.

Mortalitatea a fost nulă, iar morbiditatea 7,81% (10 pacienţi):

- 1 caz de criză miastenică postoperatorie cu un necesar de 5 zile de ventilaţie mecanică,
- 4 cazuri de pleurezie prelungită postoperator,
- 2 cazuri pneumotorax contralateral după retragerea tuburilor,
- 3 cazuri de hemotorax ce au necesitat reintervenţie de urgenţă.

Durata medie a intervenţiei chirurgicale a fost de 90 ± 45 minute.

Examenul histopatologic al pieselor de exereză a arătat timus hiperplastic în 77,35% dintre cazuri, timus involuat sau degenerat lipomatos în 15,62% şi timus normal în 7,03% dintre pacienţii operaţi.

Durata medie a spitalizării a fost de 2,28 zile (cu un interval între 2 şi 6 zile).

Tratamentul preoperator al miasteniei este reluat per os în serviciul de terapie intensivă şi continuat în serviciul de chirurgie generală. În mod constant pacienţii stau 2 zile în departamentul de chirugie după care sunt transferaţi pentru o altă zi în departamentul de neurologie. Durata medie a urmăririi postoperatorii a fost de 36,4 luni (între 6 şi 84 luni).

Remisia completă stabilă (CSR), definită ca absenţa oricăror semne sau simptome ale MG cel puţin un an de la întreruperea oricărui tratament reprezintă ţinta evaluărilor în orice studiu ce vizează pacienţi cu MG. Pacienţii din studiul nostru au fost evaluaţi la fiecare 6 luni conform recomandărilor pentru Cercetare şi Studii Clinice ale MGFA. Procentul de CSR la sfârşitul primului an după intervenţia chirurgicală a fost de 5%, dar a crescut la 15% la sfârşitul celui de al doilea an. Pentru pacienţii care au fost operaţi la începutul studiului nostru şi au putut fi astfel urmăriţi pe o perioadă mai lungă de timp a fost calculată o probabilitate de a obţine CSR de 32,87% la sfârşitul celui de al treilea an (pentru 50 de pacienţi), de 42% la sfârşitul celui de al patrulea an (pentru 50 de pacienţi) şi de 42,85% la sfârşitul celui de al cincilea an (pentru 42 pacienţi). Procentul de CSR creşte apoi brusc la sfârşitul celui de al şaselea an la 59,5%, şi ajunge la 65% la 7 ani.

Folosind ecuaţiile de corelaţie ale lui Pearson am calculat coeficientul de corelaţie între media scorurilor QMG şi media dozelor de corticosteroizi pe durata primilor 2 ani postoperator, luând în considerare valorile estimate la fiecare 6 luni. Am obţinut o corelaţie puternic semnificativă între cele 2 variabile ($r = 0,95$, $p = 0,022$)

Am efectuat o analiza statistică uni- şi multivariată pentru a vedea care dintre factorii clinici, histologici sau ce ţin de tehnica chirurgicală ar putea avea un rol semnificativ în obţinerea de CSR şi apoi în CSR şi PR. Sexul pacienţilor nu se dovedeşte a avea un impact semnificativ asupra ratei de remisie ($p1 = 0,6$, $p2 = 0,66$). Debutul afecţiunii la o vârstă mai tânără a fost semnificativ statistic asociat cu CSR, precum şi cu oricare alt fel de remisie ($p = 0,04$), dacă pragul de vârstă este considerat la 40 de ani. Dacă pragul de vârstă este considerat la 35 de ani diferenţa nu mai este semnificativ statistică. Durata mai mică decât 12 luni a simptomelor se asociază semnificativ cu remisia şi sunt aproape de 2 ori mai multe şanse pentru ca pacienţii care se prezintă pentru tratament operator devreme în istoria bolii să atingă CSR sau PR ($RR = 1,56$, $p = 0,03$). Tratamentul la care era supus pacientul înainte de momentul operator nu s-a dovedit a avea un impact asupra ratei de remisie.

Analiza univariată nu a arătat diferenţe statistic semnificative între rezultatele histologice în ceea ce priveşte impactul lor asupra ratelor de remisie ($p = 0,23$ pentru CSR şi $p = 0,25$ pentru PR şi CSR). De asemenea, am analizat datele plasând de aceeaşi parte timusul normal şi cel involuat şi, de parte opusă, timusul hiperplastic care a fost prezentat în unele lucrări ca având cel mai bun prognostic asupra ratelor de remisie. Am obţinut $RR = 0,46$, 95% CI = 0,19-1,12 (intervalul de încredere de 95%), $p = 0,09$ aşadar nesemnificativ.

Selecţia pacienţilor şi momentul operaţie sunt lucruri importante care trebuie decise împreună cu medicul neurolog. Împreună cu departamentul de neurologie din Institutul Clinic Fundeni am decis să operăm doar pacienţii cu MG forma generalizată. Nu operăm pacienţi cu miastenie oculară, Clasa I din Statusul de clasificare clinică MGFA, deşi este binecunoscut că peste 30% dintre aceşti pacienţi vor dezvolta o formă generalizată de MG (23). Considerăm că nu este oportun să supunem unei intervenţii chirurgicale ceilalţi 70% din pacienţi care nu au nici un beneficiu. Urmărirea atentă şi constantă a acestor pacienţi poate releva rapid acei pacienţi care vor dezvolta o formă generalizată de MG. Este greu de spus dacă este cu adevărat o generalizare a formei oculare sau o altă formă de MG. Din cei 280 de pacienţi operaţi în clinica noastră (deschis sau toracoscopic) în 2 cazuri la paciente la care diagnosticul iniţial a fost de miastenie oculară şi ulterior afecţiunea a evoluat sub forma unei MG generalizate, intervenţia chirurgicală a făcut ca simptomele generalizate să se remită complet, miastenia oculară persistând postoperator. De asemenea, în conformitate cu datele din literatură (24; 25) am decis să nu operăm pacenţi cu un debut tardiv al miasteniei decât dacă au o stare generală bună, au o vârstă sub 70 de ani sau prezintă asociat un timom.

Considerăm că tratamentul chirurgical trebuie efectuat cât mai devreme în evoluţia acestei afecţiuni, dar numai după o pregătire prealabilă. Timectomia reprezintă doar o verigă în tratamentul complex al MG, rezultate bune putându-se obţine doar din coordonarea tratamentului medical cu cel chirurgical. Astfel, toţi pacienţii sunt evaluaţi şi trataţi în departamentul de neurologie pentru o perioadă de cel puţin 3 luni. Modalitatea de tratament este

individualizată în funcţie de gravitatea afecţiunii şi de răspunsul acesteia la tratamentul aplicat. Tratamentul constă în anticholinesteraze şi imunoterapie din care corticoterapia este cea mai uzitată. Toţi pacienţii sunt evaluaţi conform recomandărilor MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America). Pacienţii nu sunt îndrumaţi spre intervenţia chirurgicală până când scorul de deficit miastenic sau mai nou QMG nu ajunge sub 10 puncte. Astfel practic toţi pacienţii sunt „bine“, din punct de vedere al bolii miastenice, la momentul intervenţiei chirurgicale. Credem că acest tratament intens preoperator este strâns legat cu rezultatele bune înregistrate şi în special cu rata deosebit de scăzută de crize miastenice postoperatorii şi în consecinţă a nevoii de ventilaţie mecanică, înregistrată de noi (sub 1%).

Exereza completă a oricărui focar de ţesut timic reprezintă scopul oricărei intervenţii în tratamentul chirurgical al MG. Pe lângă cei 2 lobi clasic cunoscuţi în anatomie, cuiburi de celule timice sau chiar lobuli neincapsulaţi se pot găsi în grăsimea pretraheală sau a mediastinului anterior distribuite de la nivelul tiroidei până la diafragm, în spatele tiroidei până aproape de cartilajul tiroid, precum şi lateral de cei 2 nervi frenici sau ocazional în grăsimea subcarinală (26; 27). Astfel, orice tehnică chirurgicală de timectomie trebuie să pună în balanţă beneficiul exerezei complete (posibile?) cu riscurile unor accidente sau ale unei morbidităţi redutabile – leziunile de nerv frenic sau recurent. Considerăm ca timectomia „standard“ – nu varianta clasică descrisă de Blalock sau Keynes, ci varianta „extinsă“ promovată de Mulder (28), în care diferenţa de timectomia maximală este dată de absenţa disecţiei complete a gâtului, reprezintă nivelul la care bătălia pentru o exereză completă a ţesutului timic trebuie să se limiteze. Chiar şi după timectomia „maximală“ sau exenteraţia cervicomediastinală asociată cu o morbiditate ce poate ajunge până la 33% (29), există zone care teoretic nu pot fi abordabile, respectiv grăsimea subcarinală.

Această abordare a timectomiei în MG fără timom, respectiv timectomia standard extinsă, am încercat să o facem atât în chirurgia deschisă cât şi în chirurgia toracoscopică (21; 30). Ceea ce trebuie subliniat de la început este faptul că o abordare miniminvazivă nu însemnă o expunere inferioară şi o vizibilitate scăzută ci dimpotrivă. Timectomia toracoscopică permite o vizualizare crescută a întregului mediastin anterior şi a zonei cervicale datorită magnificaţiei şi iluminării specifice tehnicii videoendoscopice. Considerăm că, prin tehnica prezentată, putem să practicăm o exereză a ţesutului timograsos din mediastinul anterior similar chirurgiei deschise.

În lotul nostru, durata spitalizării a fost de 2,28 zile (cu un interval între 2 şi 6 zile) ce se compară favorabil cu experienţa în chirugia deschisă anterior publicată (21) la care durata medie a spitalizării a fost de 16 zile (cu un interval între 10 şi 74 de zile)

Dacă ţinem cont că marea majoritate a pacienţilor sunt femei tinere, pentru care impactul cosmetic este foarte important, vom putea înţelege de ce gradul de acceptabilitate pe aceeaşi perioadă de timp (7 ani) practic s-a cvadriplicat (33 versus 128) pentru pacienţii cu MG fără timom operaţi deschis versus toracoscopic în clinica noastră.

În căutarea unei modalităţi de atingere a scopului primar al chirurgiei în tratamentul miasteniei gravis, respectiv exereza cât mai completă a timusului şi a ţesutului grăsos din mediastinul anterior, cu riscuri minime şi cu morbiditate cât mai mică, chirurgii din toată lumea au imaginat diferite variante ale timectomiei toracoscopice. Plecând de la experienţa acumulată în chirurgia laparoscopică noi am încercat utilizarea pneumotoraxului şi în timectomia toracoscopică. Am observat că un capnotorax de 7-10 mmHg măreşte spaţiul de lucru între pericard şi stern cu 2-3 cm, fără a avea un impact hemodinamic. Această mărire a spaţiului de lucru apare prin compresia pericardului şi marilor vase şi nu prin ridicarea sternului. Echipa italiană condusă de Mineo (31) arăta că utilizarea pneumomediastinului instituită cu 24 h preoperator facilitează disecţia timusului. Nu am folosit până acum această tehnică, dar putem spune că utilizarea capnotoraxului nu numai că măreşte spaţiul de lucru, dar ajută şi la colabarea pulmonului la începutul intervenţiei şi, similar celor observate în disecţia retroperitoneală abdominală, facilitează disecţia timusului după incizia pleurei mediastinale. Vizibilitatea în zona cervicală şi contralaterală este mult îmbunătăţită. Trebuie să avem grijă ca pleura mediastinală contralaterală să nu fie secţionată imediat, în special în abordul toracoscopic drept, existând pacienţi care nu tolerează capnotoraxul bilateral.

Studiul de la Columbia-Presbyterian Medical Center prezentat de Jaretzki din 1988 (32) este primul care a utilizat analiza statistică (life table analysis) pentru a evalua remisiunea în pacienţii timectomizaţi. Ei prezentau o rată de remisie de 81% la 89 de luni pentru pacienţii cu MG fără timom, fără o semnificaţie statistică legată de aspectul histologic al specimenelor rezecate (timus hiperplastic, involuat sau normal).

Experienţa generală în abordul videoasistat al timectomiei este destul de redusă, iar loturile prezentate sunt urmărite pe intervale destul de mici de timp. Cel mai lung interval de timp de urmărire este cel

al echipei din Dallas (MJ Mack fiind printre promotori acestei tehnici (33)) prezentat de M Savcenko, ce analizează rezultatele a 10 ani de timectomie toracoscopică – 38 de pacienţi operaţi într-un singur centru (18) cu o perioadă de urmărire medie de 53,24 luni (între 4 şi 124 luni) cu o îmbunătăţire generală de 83% şi o rată de remisie stabilă de 14%.

Mineo şi col (17) raportează o rată de ameliorare a afecţiunii la 48 de luni de 96% şi o rată de remisie de 36% pentru 31 de pacienţi operaţi prin abord toracoscopic stâng.

Singurul lot apropiat ca dimensiuni şi ca durată a studiului analizat în literatură este un studiu multicentric italian (3 centre - Milano, Cremona şi Bergamo) prezentat de Renato Mantegazza (16) care compară rezultatele obţinute prin timectomia extensivă transternală la 47 pacienţi cu cele obţinute prin timectomia extensivă toracoscopică la 159 pacienţi operaţi într-un interval de 6 ani. Rezultatele sunt analizare conform recomandărilor pentru studii clinice ale Fundaţiei Americane pentru Cercetarea Miasteniei Gravis (Myasthenia Gravis Task Force Foundation – MGTFF), şi arată o rată de remisiune stabilă completă de 9,5% la sfârşitul primului an şi de 53,9% la şase ani.

Considerăm că rezultatele noastre cu 65% CSR şi cu o rată de ameliorare (CSR+PR) de 96% la 6 ani sunt cel puţin comparabile cu cele prezentate mai sus.

Atunci când am comparat rezultatele noastre cu cele publicate în literatură şi sintetizate într-un singur grafic de Jaretzky şi col. (34) am constatat că graficul nostru intersectează curbele de remisie publicate la 3 ani. Între 3 şi 4 ani am obţinut rate de remisie ceva mai mari, dar o perioadă mai lungă de urmărire este necesară pentru a putea compara rezultatele noastre cu cele analizate de Jaretzky a căror durată se întinde între 6 şi 10 ani

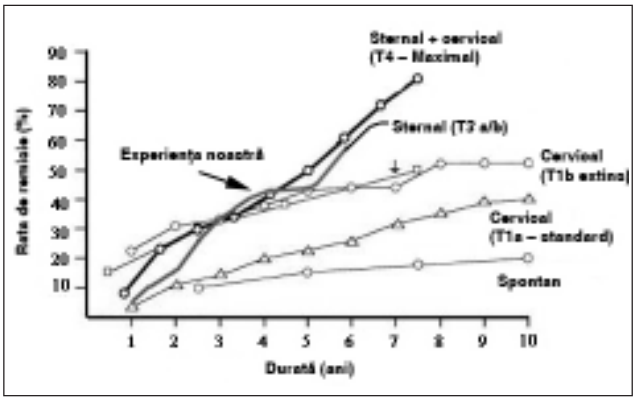


***Figura 2***
*Comparaţia ratelor de remisii pentru diferitele modalităţi de abord al timectomiei; experienţa noastră a fost adaugată la graficul original al lui Jaretzki (35)*

Ratele noastre de remisie sunt inferioare în primii doi ani de urmărire. Putem explica acest fapt prin utilizarea tratamentului corticosteroid la toţi pacienţii. Corticoterapia trebuie redusă gradual, astfel ca excluderea totală a oricarei terapii şi atingerea CSR necesită mai mult timp, cu o rată crescută de PR aşa cum arată şi graficul nostru. Curba remisiei creşte brusc între cel de al cincilea şi al şaselea an, sugerând că urmărirea ar trebui făcută pe mai mulţi ani şi pe loturi cu un număr mai mare de pacienţi, urmărirea noastră în cel de al şaptelea an a cuprins doar 37 pacienţi, puterea statistică fiind relativ limitată.

Analiza multivariată efectuată de noi pentru a determina factorii ce pot avea un impact în remisia completă stabilă ne-a arătat în primul rând că nu există o diferenţă semnificativă statistic legată de sex.

Pentru pacienţii cu un debut la o vârstă tânără a afecţiunii există de două ori mai multe şanse de apariţie a unei remisii postoperatorii faţă de ceilalţi pacienţi ($p = 0,04$, dar RR intervalul de confidenţă variază de la 0,8 la 10,8). Acesta poate fi unul dintre aspectele importante în selcţia pacienţilor şi un lucru care contravine oarecum datelor publicate în 2005 de Huang CS (36) şi care arată că debutul sub 35 de ani este corelat cu un răspuns favorabil postoperator, noi obţinând o valoare semnificativă statistic doar la debutul sub 40 de ani, în studiul nostru debutul sub 35 de ani nefiind corelat statistic cu ratele de remisie. De asemenea, s-a dovedit ca pacienţii cu o evoluţie a afecţiunii de la debut până la intervenţia chirurgicală redusă ca durată sub 12 luni au o şansă de 2 ori mai mare de a obţine CSR sau PR postoperator ($p = 0,03$, RR = 1,56, 95% CI = 0,94 - 1,59).

Referitor la semnificaţia statistică a histologiei specimenelor rezecate asupra ratelor de remisie am obţinut rezultate similare cu cele ale grupului CMPC pe care îl prezenta Jaretzki (32). Astfel, chiar dacă analiza multivariată a arătat diferenţe statistice între impactul pe care diferitele tipuri histologice îl au asupra obţinerii de remisiune, comparând între ele fiecare dintre aceste tipuri analiza nu a arătat o semnificaţie statistică. Considerăm că importanţa histologiei timusului rezecat în prognosticul MG operate va trebui investigat în continuare şi poate anumiţi factori cum sunt prezenţa focarelor ectopice de ţesut timic şi-ar putea dovedi importanţa prognostică.

Prin acceptabilitatea crescută, morbiditatea scăzută, rezultatele precoce şi la distanţă excelente, timectomia toracoscopică poate fi considerată modalitatea optimă de tratament chirurgical al miasteniei gravis netumorale.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Ion V; Cinca I. MIASTENIA. Arseni C** – *Tratat de Neurologie.* Bucureşti: Editura Medicală; 1981. pp.1109-88.
2. **Lindstrom, J. M., Seybold, M. E., Lennon, V. A., Whittingham, S., and Duane, D. D** – Antibody to Acetylcholine Receptor in Myasthenia Gravis. Prevalence, Clinical Correlates, and Diagnostic Value. *Neurology* 1976;26(11):1054-9.
3. **Hughes, B. W., Moro De Casillas, M. L., and Kaminski, H. J** – Pathophysiology of Myasthenia Gravis. Semin.*Neurol.* 2004;24(1):21-30.
4. **Toyka, K. V., Drachman, D. B., Griffin, D. E., Pestronk, A., Winkelstein, J. A., Fishbeck, K. H., and Kao, I** – Myasthenia Gravis. Study of Humoral Immune Mechanisms by Passive Transfer to Mice. N.Engl. *J.Med.* 1-20-1977;296(3):125-31.
5. **Pinching, A. J. and Peters, D. K** – Remission of Myasthenia Gravis Following Plasma-Exchange. *Lancet* 12-25-1976;2(8000):1373-6.
6. **Patrick, J. and Lindstrom, J** – Autoimmune Response to Acetylcholine Receptor. *Science* 5-25-1973;180(88):871-2.
7. **Vincent, A., Palace, J., and Hilton-Jones, D** – Myasthenia Gravis. *Lancet* 6-30-2001;357(9274):2122-8.
8. **Hohlfeld, R. and Wekerle, H** – The Thymus in Myasthenia Gravis. *Neurol.Clin.* 1994;12(2):331-42.
9. **Sommer, N., Willcox, N., Harcourt, G. C., and Newsom-Davis, J** – Myasthenic Thymus and Thymoma Are Selectively Enriched in Acetylcholine Receptor-Reactive T Cells. *Ann.Neurol.* 1990;28(3):312-9.
10. **Schonbeck, S., Padberg, F., Hohlfeld, R., and Wekerle, H** – Transplantation of Thymic Autoimmune Microenvironment to Severe Combined Immunodeficiency Mice. A New Model of Myasthenia Gravis. *J.Clin.Invest* 1992;90(1):245-50.
11. **Navaneetham, D., Penn, A. S., Howard, J. F., Jr., and Conti-Fine, B. M** – Human Thymuses Express Incomplete Sets of Muscle Acetylcholine Receptor Subunit Transcripts That Seldom Include the Delta Subunit. *Muscle Nerve* 2001;24(2):203-10.
12. **Gronseth, G. S. and Barohn, R. J** – Practice Parameter: Thymectomy for Autoimmune Myasthenia Gravis (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 7-12-2000;55(1):7-15.
13. **Jaretzki, A., III** – Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy and Extended Transsternal Thymectomy in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients. *J.Neurol.Sci.* 2-15-2004;217(2):233-4.
14. **Lanska, D. J** – Indications for Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Neurology* 1990;40(12):1828-9.
15. **Keesey, J** – A Treatment Algorithm for Autoimmune Myasthenia in Adults. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 5-13-1998;841:753-68.
16. **Mantegazza, R., Baggi, F., Bernasconi, P., Antozzi, C., Confalonieri, P., Novellino, L., Spinelli, L., Ferro, M. T., Beghi, E., and Cornelio, F** – Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy and Extended Transsternal Thymectomy (T-3b) in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients: Remission After 6 Years of Follow-Up. *J.Neurol.Sci.* 8-15-2003;212(1-2):31-6.
17. **Mineo, T. C., Pompeo, E., Lerut, T. E., Bernardi, G., Coosemans, W., and Nofroni, I** – Thoracoscopic Thymectomy in Autoimmune Myasthesia: Results of Left-Sided Approach. *Ann.Thorac.Surg.* 2000;69(5):1537-41.
18. **Savcenko, M., Wendt, G. K., Prince, S. L., and Mack, M. J** – Video-Assisted Thymectomy for Myasthenia Gravis: an Update of a Single Institution Experience. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2002;22(6):978-83.
19. **Jaretzki, A., III, Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keesey, J. C., Penn, A. S., and Sanders, D. B** – Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann.Thorac.Surg.* 2000;70(1):327-34.
20. **Saperstein, D. S. and Barohn, R. J** – Management of Myasthenia Gravis. *Semin.Neurol.* 2004;24(1):41-8.
21. **Popescu, I., Ion, V., Tulbure, D., Brasoveanu, V., Hrehoret, D., and Popescu, C** – Rolul Timectomiei în Tratamentul Miasteniei Gravis - Experienţă pe 42 de cazuri. *Jurnalul de Chirurgie Toracică* 2005;(3):131-5.
22. **Popescu, I., Tomulescu, V., Ion, V., and Tulbure, D** – Thymectomy by Thoracoscopic Approach in Myasthenia Gravis. *Surg.Endosc.* 2002;16(4):679-84.
23. **Evoli, A., Batocchi, A. P., Palmisani, M. T., Lo, Monaco M., and Tonali, P** – Long-Term Results of Corticosteroid Therapy in Patients With Myasthenia Gravis. *Eur.Neurol.* 1992;32(1):37-43.
24. **Yim, A. P** – Thoracoscopic Surgery in the Elderly Population. *Surg.Endosc.* 1996;10(9):880-2.
25. **Keesey, J** – Myasthenia Gravis. Arch.Neurol. 1998;55(5):745-6.
26. **Jaretzki, A., III and Wolff, M** – "Maximal" Thymectomy for Myasthenia Gravis. Surgical Anatomy and Operative Technique. J.Thorac. *Cardiovasc.Surg.* 1988;96(5):711-6.
27. **Fukai, I., Funato, Y., Mizuno, T., Hashimoto, T., and Masaoka, A** – Distribution of Thymic Tissue in the Mediastinal Adipose Tissue. J.Thorac.*Cardiovasc.Surg.* 1991;101(6):1099-102.
28. **Mulder, D. G., Graves, M., and Herrmann, C** – Thymectomy for Myasthenia Gravis: Recent Observations and Comparisons With Past Experience. *Ann.Thorac.Surg.* 1989;48(4):551-5.
29. **Bulkley, G. B., Bass, K. N., Stephenson, G. R., Diener-West, M., George, S., Reilly, P. A., Baker, R. R., and Drachman, D. B** – Extended Cervicomediastinal Thymectomy in the Integrated Management of Myasthenia Gravis. *Ann.Surg.* 1997;226(3):324-34.
30. **Tomulescu, V., Ion, V., Kosa, A., and Popescu, I** – [Thoracoscopic Thymectomy in the Treatment of Myasthenia Gravis]. *Chirurgia.*(Bucur.) 2005;100(3):215-22.
31. **Mineo, T. C., Pompeo, E., Ambrogi, V., Sabato, A. F., Bernardi, G., and Casciani, C. U** – Adjuvant Pneumomediastinum in Thoracoscopic Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann.Thorac.Surg.* 1996;62(4):1210-2.
32. **Jaretzki, A., III, Penn, A. S., Younger, D. S., Wolff, M., Olarte, M. R., Lovelace, R. E., and Rowland, L. P** – "Maximal" Thymectomy for Myasthenia Gravis. Results. J.Thorac. *Cardiovasc. Surg.* 1988;95(5):747-57.
33. **Mack, M. and Landreneau, R** – Thoracoscopy for the Diseases of the Mediastinum Including Thymectomy for Myasthenia Gravis. Semin. *Laparosc. Surg.* 1996;3(4):245-52.
34. **Jaretzki, A., III** – Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy and Extended Transsternal Thymectomy in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients. *J.Neurol.Sci.* 2-15-2004;217(2):233-4.
35. **Jaretzki, A., III** – Thymectomy for Myasthenia Gravis: Analysis of Controversies—Patient Management. *Neurologist.* 2003;9(2):77-92.
36. **Huang, C. S., Hsu, H. S., Huang, B. S., Lee, H. C., Kao, K. P., Hsu, W. H., and Huang, M. H** – Factors Influencing the Outcome of Transsternal Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Acta Neurol.Scand.* 2005;112(2):108-14.